

## БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.12-008.331.1-008.9-074

Титов В.Н.<sup>1</sup>, Сажина Н.Н.<sup>2</sup>, Ариповский А.В.<sup>3</sup>, Евтеева Н.М.<sup>2</sup>, Тхагалижокова Э.М.<sup>1</sup>, Пархимович Р.М.<sup>4</sup>**СОДЕРЖАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ЧИСЛА ДВОЙНЫХ СВЯЗЕЙ, ИНСУЛИНА, С-ПЕПТИДА И НЕЭТЕРИФИЦИРОВАННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ПЛАЗМЕ КРОВИ В ТЕСТЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ**

<sup>1</sup>ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ Москва; <sup>2</sup>Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва; <sup>3</sup>ФГУН Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболенск, Московская область; <sup>4</sup>Московский областной клинический НИИ им. М.Ф. Владимирского

*В глюкозотолерантном тесте содержание неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в плазме крови уменьшается в 3 раза; в пуле жирных кислот (ЖК) липидов больше уменьшено содержание олеиновой и линоленовой ЖК. Вне резистентности к инсулину (инсулинорезистентности — ИР) секреция гормона возрастает в 3 раза; снижение уровня индивидуальных ЖК происходит в большей мере; при ИР секреция инсулина увеличена в 8 раз и снижение уровня каждой ЖК выражено меньше. Действие инсулина отражает уменьшение в плазме крови содержания числа двойных связей (ДС). Число ДС характеризует степень ненасыщенности ЖК в липидах плазмы крови; чем больше число ДС в пуле НЭЖК, тем более активно действие инсулина. Гиперсекреция инсулина прямо пропорциональна содержанию пальмитиновой ЖК в липидах плазмы крови натоцка. Согласно филогенетической теории общей патологии, действие инсулина на метаболизм глюкозы опосредовано ЖК. Инсулин блокирует липолиз в инсулинозависимых подкожных адипоцитах, уменьшает содержание НЭЖК в плазме крови. Лишая все клетки возможности поглощать НЭЖК, инсулин "вынуждает" их поглощать глюкозу, увеличивая на мембране число ГЛЮТ4. ИР — высокая концентрация НЭЖК, гиперинсулинемия, гиперальбуминурия, повышение концентрации С-реактивного белка-мономера; необоснованно мы именуем ИР диабетом 2-го типа. ИР — только функциональное нарушение; длится оно годами, и его можно успешно купировать. Сахарный диабет на фоне ИР развивается после длительной гиперсекреции инсулина, при истощении, гибели β-клеток; нежелательным исходом ИР является сахарный диабет не 2-го, а 1-го типа.*

**Ключевые слова:** инсулинорезистентность; двойные связи; жирные кислоты; диабет 1-го и 2-го типов; тест толерантности к глюкозе.

V.N. Titov<sup>1</sup>, N.N. Sajina<sup>2</sup>, A.V. Aripovskiy<sup>3</sup>, N.M. Evtseva<sup>2</sup>, E.M. Tkhalijokova<sup>1</sup>, R.M. Parkhimovitch<sup>4</sup>

**THE CONTENT OF INDIVIDUAL FATTY ACIDS AND NUMBERS OF DOUBLE BONDS, INSULIN, C-PEPTIDE AND UNESTERIFIED FATTY ACIDS IN BLOOD PLASMA IN TESTING TOLERANCE TO GLUCOSE**

<sup>1</sup>The Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia; <sup>2</sup>The N.M. Emanuel institute of biochemical physics of the Russian academy of sciences, Moscow, Russia; <sup>3</sup>The state research center of applied microbiology and biotechnology, Obolensk, Russia; <sup>4</sup>The M.F. Vladimirkii Moscow oblast clinical research institute, Moscow, Russia

*The glucose tolerance test demonstrates that content of unesterified fatty acids in blood plasma decreases up to three times and the content of oleic and linoleic acids is more decreased in the pool of fatty acids lipids. Out of resistance to insulin, hormone secretion increases up to three times. The decreasing of level of individual fatty acids occurs in a larger extent. Under resistance to insulin secretion of insulin is increasing up to eight times. The decreasing of level of each fatty acid is less expressed. The effect of insulin reflects decreasing of content of double bonds in blood plasma. The number of double bonds characterizes the degree of unsaturation of fatty acids in lipids of blood plasma. The higher number of double bonds is in the pool of unesterified fatty acids the more active is the effect of insulin. The hyper-secretion of insulin is directly proportional to content of palmitic fatty acid in lipids of blood plasma on fasting. According the phylogenetic theory of general pathology, the effect of insulin on metabolism of glucose is mediated by fatty acids. The insulin is blocking lipolysis in insulin-dependent subcutaneous adipocytes and decreases content of unesterified fatty acids in blood plasma. The insulin is depriving all cells of possibility to absorb unesterified fatty acids and "forces" them to absorb glucose increasing hereby number of GLUT4 on cell membrane. The resistance to insulin is manifested in high concentration of unesterified fatty acids, hyperinsulinemia, hyperalbuminemia and increasing of concentration of C-reactive protein-monomer. The resistance to insulin is groundlessly referred to as a symptom of diabetes mellitus type II. The resistance to insulin is only a functional disorder lasting for years. It can be successfully arrested. The diabetes mellitus is developed against the background of resistance to insulin only after long-term hyper-secretion of insulin and under emaciation and death of β-cells. The diabetes mellitus type I and not type II is an undesirable outcome of resistance to insulin.*

**Key words:** resistance to insulin; double binds; fatty acids; diabetes mellitus type I and II; glucose tolerance test.

Содержание в плазме крови спиртов холестерина (ХС) и глицерина, эфиров ХС и эфиров глицерина — триглицеридов (ТГ) взаимосвязано с содержанием двойных связей

Для корреспонденции:

Титов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, проф.,  
рук. лаб. клин. биохимии липидов  
Адрес: 125552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а  
E-mail: vn\_titov@mail.ru

[C=C] (ДС) в экзо- и эндогенных жирных кислотах (ЖК) липидов и липопротеинов (ЛП), со степенью ненасыщенности [1]. Наличие в плазме крови мононенасыщенных ЖК с 1 ДС (МЖК), 2—3 ДС в ненасыщенных ЖК (ННЖК) и 4—6 ДС в полиеновых ЖК (ПНЖК) является в филогенезе функционально обязательным [2]. Число ДС в ЖК определяет кинетические параметры метаболизма ЖК, липидов и ЛП, в филогенезе — адаптацию клеток *in vitro* к температуре окружающей среды.

За последние годы изменилось представление о переносе ЖК в ЛП и рецепторном поглощении их клетками. В филогенезе ЛП высокой плотности первыми стали переносить в межклеточной среде ЖК в полярных липидах (фосфолипидах и диглицеридах); позже все ЖК в форме уже неполярных ТГ и этерифицированного ХС переносят к клеткам ЛП низкой плотности. Еще позднее ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) начали переносить к клеткам только насыщенных ЖК (НЖК) + МЖК. В плазме крови ЛПОНП стало во много раз больше, чем ЛП высокой плотности и ЛП низкой плотности. Предложена филогенетическая теория общей патологии [3], в которой рассмотрено становление биологических функций и реакций на протяжении миллионов лет. Согласно этой теории, роль инсулина *in vivo* — обеспечение энергией биологической функции локомоции. Она сформировалась, как и система инсулина, на поздних ступенях филогенеза. Когда β-клетки островков Лангерганса начали синтезировать инсулин, регуляция метаболизма глюкозы была на миллионы лет раньше завершена. Основные регуляторы этого в филогенезе — гликемия и глюкагон; для инсулина места не осталось.

Для наработки энергии клетки *in vivo* используют 2 субстрата — НЖК + МЖК и глюкозу. Глюкоза — не лучший субстрат для функции локомоции: энергоемкость ее невысока; глюкоза и ее полимер гликоген выражено гидрофильны; запасать глюкозу трудно, как и сформировать активное поглощение ее клетками. Чтобы обеспечить инсулинозависимые клетки (скелетные миоциты, кардиомиоциты, подкожные адипоциты, перипортальные гепатоциты и макрофаги Купфера) субстратами для наработки энергии, инсулин прямо регулирует метаболизм ЖК и косвенно, через ЖК, — метаболические превращения глюкозы.

Глюкозотолерантный тест (ГТТ) — прием 75 г глюкозы *per os* и определение содержания ее в капиллярной крови натощак и через 2 ч — в клинической биохимии являются наиболее частым функциональным тестом [4]. Гипергликемия активирует поглощение клетками глюкозы по градиенту концентрации "межклеточная среда → цитозоль"; содержание глюкозы в цитозоле всегда несколько меньше, чем в межклеточной среде [5]. Гипергликемию воспринимают сенсоры β-клеток островков поджелудочной железы — глюкозные транспортеры 2 (ГЛЮТ2). Они активируют секрецию в кровь проинсулина (инсулин + С-пептид). Образование активной формы инсулина происходит в крови при гидролизе С-пептида. Инсулин блокирует липолиз ТГ в инсулинозависимых подкожных адипоцитах и уменьшает выход в кровоток НЖК + МЖК в форме полярных неэтерифицированных ЖК (НЭЖК). Поглощенные клетками НЭЖК блокируют окисление в митохондриях ацетил-КоА, который образован из глюкозы (из пирувата). Пока митохондрии имеют возможность поглощать НЭЖК из цитозоля и образовывать ацетил-КоА при β-окислении в матриксе, окислять ацетил-КоА из глюкозы они не станут [6]. Инсулин, связываясь с рецепторами клеток, инициирует выставление на мембрану дополнительного числа инсулинозависимых глюкозных транспортеров (ГЛЮТ4) и усиливает поглощение глюкозы только инсулинозависимыми клетками. Более точно оценить регуляторное влияние инсулина можно при одновременной оценке метаболизма НЖК, МЖК и глюкозы.

Цель работы — выяснить функциональные взаимосвязи инсулина, глюкозы и ЖК с разным числом ДС, используя модель ГТТ. В какой мере первичное гиполлипдемическое и вторичное гипогликемическое действие инсулина связано с исходной концентрацией С-пептида и инсулина в плазме крови, исходным уровнем и динамикой содержания индивидуальных ЖК и числом ДС в ЖК?

**Материалы и методы.** ГТТ провели у 36 пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией в Институте клинической кардиологии. У всех пациентов определяли динамику уровня содержания индивидуальных ЖК, у 20 провели полное обследование, описанное ниже. Пациент выпивал 75 г глюкозы, растворенной в стакане воды. ГТТ провели соглас-

но рекомендациям ВОЗ и Международной федерации диабета, получая информированное согласие пациентов на проведение ГТТ. Кровь брали из вены натощак до приема глюкозы, через 120 и 240 мин. Использовали пластиковые шприцы с антикоагулянтом — дикалиевой солью ЭДТА фирмы Саршtedт (Германия). Плазму крови отделяли от эритроцитов и хранили при -70°C. ЖК определяли на газовом хроматографе модели "Вариан 3900" фирмы Вариан (США). Использовали кварцевую капиллярную колонку (15 м × 0,25 мм × 0,3 мкм) с неподвижной жидкой фазой "Супелковакс-10" (Supelco, Швейцария). Регистрация сигнала — компьютерная, согласно программе "Мультихром-1,5×" [7]. Для определения концентрации ЖК применяли внутренний стандартный образец (С17:0 маргариновая НЖК); вычислили калибровочные коэффициенты для каждой ЖК. Использовали стандартные образцы ЖК и стандартные смеси ЖК (Supelco, Швейцария). Содержание ЖК выражали в миллиграммах на 1 л плазмы крови.

Содержание инсулина и С-пептида в плазме крови определяли на анализаторе Иммулайт (Siemens, Германия) способом иммунофлюоресценции, при использовании диагностических наборов фирмы Иммуно (США). Содержание в плазме крови глюкозы, ТГ, НЭЖК энзиматическим способом, свободного ХС, фосфатидилхолинов и кетонных тел (β-гидроксibuтират) определили на биохимическом анализаторе модели Архитект-800 (Эбботт, США), используя биохимические наборы фирмы Диасис (Германия).

Для определения суммарного содержания ДС ( $[C=C]$ , мМ) в пуле ЖК плазмы крови использовали метод озонирования, основанный на способности озона присоединяться к ДС в ЖК с константой скорости реакции порядка  $10^5$ – $10^6$  М<sup>-1</sup>с. [8]. Липидную фракцию из плазмы крови экстрагировали хлороформом и далее смесью вода—метанол. Измерения выполнены на анализаторе ДС модели АДС-4М; УФ-спектрофотометр регистрирует концентрацию озона на входе в реактор и выходе из него, а встроенный интегратор рассчитывает суммарный расход озона в реакции пропорционально числу ДС в образце. В качестве стандартного образца использовали стильбен с 1 ДС. Для контроля работы прибора взяли β-каротин, который имеет 11 ДС [9]. Число ДС рассчитывали по формуле:

$$[ДС] = S_{обр.} \cdot V_{ст.} \cdot C_{ст.} / S_{ст.} \cdot V_{обр.},$$

где  $S_{обр.}$  и  $S_{ст.}$  — показатели образца и стильбена,  $C_{ст.}$  — концентрация стильбена ( $2 \cdot 10^{-2}$  М),  $V_{обр.}$  и  $V_{ст.}$  — объемы образца и стильбена. Определение числа ДС проводили с учетом линейной зависимости числа ДС от концентрации образца и стильбена. Погрешность измерения числа ДС в липидном пуле плазмы крови при учете повторяемости результатов равна ± 15%. Статистическую обработку проводили при использовании стандартных алгоритмов программ MS Excel. Достоверность различия величин считали по *t*-критерию Стьюдента (*t*-тест). Использовали 95% доверительную вероятность; достоверными считали различия при  $p \leq 0,05$  (*t*-тест < 0,05) [10].

**Результаты и обсуждение.** При нормальном или повышенном уровне глюкозы в крови натощак через 2 ч после ее приема уровень менее 7,8 ммоль/л оценивают как норму. При содержании глюкозы более 7,8, но менее 11 ммоль/л гипергликемию рассматривают как нарушение толерантности к глюкозе, т. е. инсулинорезистентность (ИР). При концентрации глюкозы более 11 ммоль/л имеются основания для диагноза сахарного диабета [4]. В динамике ГТТ у пациентов в плазме крови определяли содержание глюкозы, инсулина, С-пептида, НЭЖК, ТГ, кетонных тел, фосфатидилхолина и неэтерифицированного ХС. В табл. 1 приведены усредненные показатели у 20 пациентов. Одновременно рассчитан индекс НОМА (homeostatic model assessment) — оценка функции β-клеток островков и ИР без проведения ГТТ [11].

Аналиты — ТГ, неэтерифицированный ХС, фосфатидилхолин (фосфолипиды) — в динамике ГТТ не изменились. В плазме крови достоверно выросли содержание глюкозы, инсулина,

Таблица 1

Усредненная концентрация аналитов (M) в плазме крови в динамике ГТТ (степень изменения — отношение  $M_{\text{через 2 ч}}/M_{\text{натощак}}$ ;  $M \pm \sigma$ )

Аналиты (n = 20)	Натощак	Через 2 ч	Через 4 ч	Степень изменения	t-тест
Глюкоза, ммоль/л	6,16 ± 0,59	8,49 ± 2,44	4,28 ± 0,69	1,38	0,001
Инсулин, МЕ/мл	15,2 ± 5,7	88,1 ± 44,5	14,7 ± 6,6	5,80	3 · 10 <sup>-6</sup>
С-пептид, нг/мл	4,2 ± 1,1	15,2 ± 4,9	6,1 ± 2,2	3,62	4 · 10 <sup>-8</sup>
Кетоновые тела, ммоль/л	99 ± 19	97 ± 19	107 ± 26	0,98	0,335
ТГ, ммоль/л	1,87 ± 0,55	1,74 ± 0,47	1,72 ± 0,49	0,93	0,019
Индекс НОМА	4,2 ± 1,6	36,4 ± 25,1	2,8 ± 1,5	8,67	4 · 10 <sup>-5</sup>
Фосфолипиды, ммоль/л	2,54 ± 0,21	2,47 ± 0,25	2,43 ± 0,27	0,97	0,047
НЭЖК, ммоль/л	0,53 ± 0,16	0,18 ± 0,13	0,39 ± 0,24	0,34	8 · 10 <sup>-11</sup>
Свободный ХС, ммоль/л	1,36 ± 0,18	1,30 ± 0,18	1,32 ± 0,20	0,96	0,001

С-пептида и индекс НОМА. Одновременно приблизительно в 3 раза понизилась концентрация НЭЖК. При гипергликемии это отражает биологическую функцию трофологии (питания), биологическую реакцию экзотрофии (внешнего питания) и выявляет отношение субстратов (ЖК и глюкозы) для выработки клетками энергии. Через 4 ч после нагрузки действие инсулина *in vivo* приводит к умеренной гипогликемии; среднее содержание инсулина ниже исходного показателя. Динамика С-пептида отражает снижение секреции проинсулина β-клетками островков. Через 2 ч после приема глюкозы содержание НЭЖК в плазме крови уменьшилось в 3 раза относительно уровня натощак, далее следует его увеличение. Иницировано оно компенсаторно, синтезом катехоламинов и усилением гидролиза ТГ в филогенетически ранних висцеральных жировых клетках; ингибировать липолиз в филогенетически ранних клетках филогенетически поздний инсулин не может. Более чем у половины пациентов с артериальной гипертензией показатели ГТТ подтвердили развитие ИР.

В табл. 2 приведены те же данные, что и в табл. 1, но отдельно усредненные для пациентов при наличии и отсутствии ИР.

Через 2 ч ГТТ средняя концентрация глюкозы у пациентов без ИР сравнялась с исходной (0,95), при ИР гипергликемия выросла приблизительно в 1,6 раза. Через 4 ч гликемия в обеих группах стала физиологической. Секреция β-клетками инсулина и С-пептида выросла у пациентов без ИР примерно в 3 раза, а при ИР — примерно в 8 раз. Чтобы за 4 ч обеспечить поглощение клетками 75 г глюкозы, пациентам без ИР потребовалось увеличить секрецию инсулина приблизительно в 3 раза, а пациентам с ИР — приблизительно в 8 раз. У пациентов с ИР содержание в плазме крови кетоновых тел исходно и тесте ГТТ не изменяется. Индекс НОМА, который через 2 ч у пациентов без ИР и с ИР различается приблизительно в 4 раза, к 4 ч после нагрузки становится в обеих группах ниже исходного. Физиологическое действие *de novo* секретированного проинсулина (инсулин + С-пептид) при алиментарной гипергликемии продолжается около 4 ч. Концентрация С-пептида — достоверный показатель секреции инсулина β-клетками островков. Между содержанием в плаз-

ме крови инсулина и С-пептида в ГТТ (через 2 ч) отмечена положительная корреляционная связь при  $r +0,915$  и  $r +0,888$  для 1-й и 2-й групп пациентов без ИР и с ИР соответственно [12].

Содержание ТГ, фосфатидилохолина и незатерифицированного ХС во все сроки ГТТ в обеих группах стабильно. Это обусловлено тем, что пальмитиновые и олеиновые ТГ — неполярная форма ЖК, которые к клеткам переносят ЛПОНП; фосфатидилохолин и незатерифицированный ХС в ЛПОНП формируют полярный монослой на поверхности неполярных ТГ. При алиментарной гипергликемии, блокаде инсулином липолиза в подкожных адипоцитах и понижении в плазме крови уровня НЭЖК содержание ЛПОНП в плазме крови в ГТТ не изменяется. Инсулин блокирует высвобождение НЭЖК из подкожных адипоцитов, и содержание их в крови в "контрольной точке" ГТТ уменьшается приблизительно в 3 раза; происходит это у пациентов обеих групп. Содержание каких же индивидуальных ЖК в плазме крови уменьшается? Концентрация индивидуальных ЖК у пациентов обеих групп представлена в табл. 3.

Гипергликемия в ГТТ мало изменяет содержание в плазме крови С14:0 миристиновой, нефизиологической С15:0 пентадеценовой, С18:0 стеариновой, не понижается и уровень С16:0 пальмитиновой НЖК. Различия концентрации НЖК в плазме крови невелики. Мало изменилось содержание и С16:1 пальмитолеиновой МЖК. При гипергликемии, гиперинсулинемии в плазме крови достоверно уменьшилось содержание С18:1 олеиновой МЖК и С18:2 линолевой ННЖК. Концентрация же С20:3 дигомо-γ-линоленовой ННЖК, а также С20:4 арахидоновой ПНЖК изменилась мало. Содержание в плазме крови С20:5 эйкозапентаеновой ПНЖК на алиментарную гипергликемию не реагирует. Группа минорных метаболитов С22:5 остается стабильной, как и содержание С22:6 докозагексаеновой ПНЖК; общее содержание ПНЖК уменьшается ( $p > 0,05$ ). Для получения большей достоверности следует далее обследовать больше пациентов в каждой из групп; такое исследование будет проведено. Несмотря

Таблица 2

Средняя концентрация аналитов (M) в плазме крови пациентов в динамике ГТТ при отсутствии (1-я группа; n = 7) и наличии ИР (2-я группа; n = 13)

Аналиты	Группа	Натощак	Через 2 ч	Через 4 ч	Степень изменения	t-тест
Глюкоза, ммоль/л	1-я	6,15 ± 0,53	5,82 ± 1,04	4,25 ± 0,29	0,95	0,506
	2-я	6,16 ± 0,62	9,93 ± 1,63	4,29 ± 0,83	1,61	0,0001
Инсулин, МЕ/мл	1-я	18,3 ± 6,5	54,7 ± 32,3	11,5 ± 5,8	2,99	0,018
	2-я	13,5 ± 4,3	106,0 ± 39,6	16,5 ± 6,3	7,85	2 · 10 <sup>-5</sup>
С-пептид, нг/мл	1-я	4,5 ± 0,9	11,1 ± 2,3	4,1 ± 1,1	2,48	0,0001
	2-я	4,0 ± 1,1	17,3 ± 4,7	7,1 ± 1,9	4,33	3 · 10 <sup>-7</sup>
Кетоновые тела, ммоль/л	1-я	85 ± 11	84 ± 13	105 ± 37	0,99	0,704
	2-я	106 ± 18	103 ± 18	109 ± 17	0,97	0,138
ТГ, ммоль/л	1-я	1,93 ± 0,55	1,81 ± 0,48	1,72 ± 0,52	0,94	0,257
	2-я	1,84 ± 0,55	1,70 ± 0,46	1,71 ± 0,47	0,92	0,021
Индекс НОМА	1-я	5,05 ± 1,97	14,92 ± 10,71	2,15 ± 1,05	2,95	0,042
	2-я	3,72 ± 1,22	48,02 ± 22,9	3,19 ± 1,69	12,97	2 · 10 <sup>-5</sup>
Фосфолипиды, ммоль/л	1-я	2,53 ± 0,14	2,43 ± 0,22	2,42 ± 0,17	0,96	0,153
	2-я	2,55 ± 0,24	2,49 ± 0,27	2,43 ± 0,31	0,98	0,114
НЭЖК, ммоль/л	1-я	0,49 ± 0,17	0,15 ± 0,04	0,48 ± 0,28	0,31	0,001
	2-я	0,55 ± 0,14	0,19 ± 0,15	0,34 ± 0,19	0,35	5 · 10 <sup>-9</sup>
Свободный ХС, ммоль/л	1-я	1,35 ± 0,16	1,29 ± 0,17	1,32 ± 0,16	0,96	0,067
	2-я	1,36 ± 0,19	1,31 ± 0,19	1,32 ± 0,21	0,96	0,008

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: 1-я группа (n=7), 2-я группа (n=13).

Таблица 3

Средняя концентрация индивидуальных ЖК в плазме крови пациентов в динамике ГТТ в отсутствие (1-я группа, n = 7) и при наличии ИР (2-я группа, n = 13)

ЖК, ммоль/л	Группа	Натошак	Через 2 ч	Через 4 ч	Степень изменения	t-тест
C14:0	1-я	0,17 ± 0,06	0,15 ± 0,05	0,14 ± 0,05	0,88	0,096
	2-я	0,15 ± 0,05	0,13 ± 0,04	0,13 ± 0,04	0,87	0,022
C15:0	1-я	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,01	1,00	0,811
	2-я	0,04 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,75	0,371
C16:0	1-я	2,76 ± 0,53	2,55 ± 0,51	2,53 ± 0,75	0,92	0,052
	2-я	2,79 ± 0,53	2,56 ± 0,51	2,63 ± 0,57	0,92	0,008
C18:0	1-я	0,67 ± 0,15	0,62 ± 0,20	0,63 ± 0,15	0,93	0,016
	2-я	0,66 ± 0,16	0,63 ± 0,22	0,63 ± 0,15	0,95	0,011
Σ НЖК	1-я	3,63	3,35	3,33	0,92	
	2-я	3,64	3,35	3,43	0,92	
C16:1	1-я	0,27 ± 0,06	0,25 ± 0,09	0,23 ± 0,09	0,93	0,262
	2-я	0,31 ± 0,11	0,27 ± 0,09	0,27 ± 0,09	0,87	0,004
C18:1	1-я	2,12 ± 0,45	1,88 ± 0,45	1,91 ± 0,55	0,88	0,006
	2-я	2,24 ± 0,47	1,96 ± 0,35	1,96 ± 0,45	0,88	0,003
Σ МЖК	1-я	2,29	2,13	2,14	0,93	
	2-я	2,55	2,23	2,50	0,87	
C18:2	1-я	3,09 ± 0,68	2,79 ± 0,60	2,83 ± 0,82	0,90	0,059
	2-я	3,17 ± 0,50	2,91 ± 0,54	2,97 ± 0,54	0,92	0,027
C20:3	1-я	0,13 ± 0,03	0,13 ± 0,04	0,13 ± 0,04	1,00	0,457
	2-я	0,15 ± 0,05	0,14 ± 0,05	0,14 ± 0,05	0,93	0,143
Σ ННЖК	1-я	3,24	2,92	2,96	0,90	
	2-я	3,32	3,05	3,07	0,92	
C20:4	1-я	0,71 ± 0,26	0,69 ± 0,25	0,72 ± 0,30	0,97	0,458
	2-я	0,69 ± 0,19	0,68 ± 0,19	0,70 ± 0,19	0,98	0,786
C20:5	1-я	0,06 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,06 ± 0,02	1,00	0,674
	2-я	0,07 ± 0,04	0,065 ± 0,03	0,063 ± 0,02	1,00	0,512
C22:5	1-я	0,043 ± 0,01	0,044 ± 0,01	0,042 ± 0,01	1,02	0,720
	2-я	0,042 ± 0,01	0,041 ± 0,01	0,042 ± 0,01	0,98	0,516
C22:6	1-я	0,198 ± 0,06	0,195 ± 0,08	0,186 ± 0,09	0,98	0,877
	2-я	0,226 ± 0,11	0,220 ± 0,09	0,229 ± 0,09	0,97	0,641
Σ ПНЖК	1-я	4,23	3,91	3,97	0,92	
	2-я	4,35	4,06	4,14	0,93	

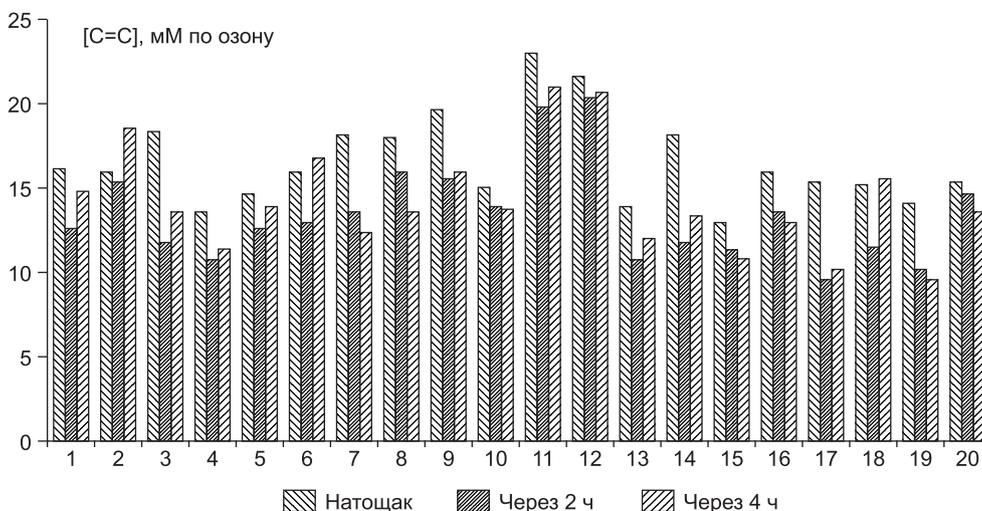


Рис. 1. Содержание ДС (в ммоль) в плазме крови 20 пациентов в ГТТ, определенное методом озонирования.

на достоверное понижение уровня отдельных ЖК, содержание НЭЖК при определении энзиматическим способом, уменьшилось приблизительно в 3 раза. Происходит это за счет блокады инсулином высвобождения C18:1 олеиновой ЖК и C18:2 линолевой ЖК из подкожных адипоцитов; возможно, однако, и ускорение поглощения их клетками [13].

Блокаду инсулином липолиза в подкожных адипоцитах можно оценить и при определении числа ДС в ЖК плазмы крови при титровании O<sub>3</sub>. На рис. 1 приведены диаграммы числа ДС в пуле липидов плазмы крови в ГТТ у пациентов, полученные методом озонирования. Одновременно мы рассчитали суммарное число ДС в ЖК, исходя из хроматографического определения индивидуальных ЖК и числа ДС в них. Корреляция результатов, полученных двумя способами, оказалась положительной и достоверной (рис. 2) при r +0,851. Это свидетельствует о корректности измерения числа ДС методом озонирования [14]. У большинства пациентов число ДС через 2 ч в ГТТ уменьшилось, хотя и с некоторыми различиями.

В табл. 4 приведены результаты определения среднего числа ДС в ЖК в группах пациентов с ИР и без ИР в ГТТ. Несмотря на уменьшение среднего числа ДС в обеих группах через 2 ч, у отдельных пациентов изменение числа ДС и содержания индивидуальных ЖК отличалось от усредненных данных. На рис. 3 представлены диаграммы содержания аналитов и ЖК у пациентов без ИР (а) и с ИР (б). У большинства пациентов обеих групп уменьшено содержание индивидуальных ЖК в контрольной точке ГТТ, как и числа ДС. Заметим, что измерение концентрации индивидуальных ЖК происходит в ГТТ при непрерывном поглощении их клетками с разными параметрами.

Блокируя липолиз в подкожных адипоцитах, уменьшая содержание НЭЖК в плазме крови, инсулин лишает возможности поглощать ЖК не только инсулинозависимые, но и все клетки *in vivo*. Гормон "вынуждает" митохондрии окислять ацетил-КоА, образованный в цитозоле из глюкозы, а клетки "заставляет" поглощать глюкозу. Если концентрация глюкозы в цитоплазме чуть ниже, чем в плазме крови, то содержание НЭЖК — лишь следовые количества; митохондрии быстро окисляют поглощенные клетками ЖК. В липидных каплях цитозоля в адипоцитах много ТГ, но их необходимо гидролизовать, а инсулин блокирует липолиз. Если клетки имеют возможность поглощать ЖК, они не поглощают глюкозу и митохондрии ее не окисляют. ЖК, которые накапливают висцеральные жировые клетки и подкожные адипоциты, они поглощают в ТГ в составе ЛПОИП путем аполиппротеин(апо)Е/В-100-эндоцитоза. Поглощение клетками ЛПОИП — реализация биологической функции трофологии. Высвобождение из висцеральных жировых клеток НЭЖК — тоже функция трофологии, но биологическая реакция эндотрофии. Клетки жировых депо поглощают ЖК в форме неполярных ТГ, а высвобождают — как полярные НЭЖК.

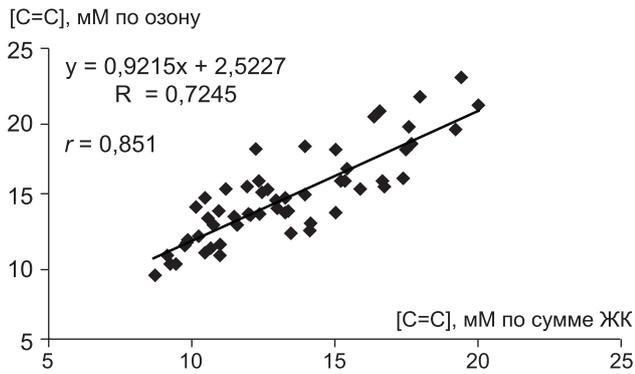


Рис. 2. Корреляционная зависимость суммарного содержания ДС в липидном пуле плазмы крови при определении двумя способами.

Активность инсулина в ГТТ и блокаду высвобождения НЭЖК из подкожных адипоцитов можно оценить и на основании числа ДС в ЖК. Практически у всех пациентов в контрольной точке ГТТ (2 ч) число ДС уменьшено. Алиментарная гипергликемия, гиперинсулинемия уменьшают содержание НЭЖК в плазме крови; в противоположность этому введение в кровь НЭЖК + альбумин инициирует гипергликемию. Ингибируя липолиз в инсулинозависимых адипоцитах, понижая уровень НЭЖК в плазме крови, инсулин стимулирует поглощение клетками глюкозы. Митохондрии окисляют ацетил-КоА, образованный в цитозоле в пируватдегидрогеназном комплексе из глюкозы, со скоростью, во много раз более низкой, чем ацетил-КоА, который образуют сами митохондрии в матриксе при  $\beta$ -окислении кетоновых тел и ЖК. Согласно филогенетической теории общей патологии [15], это определено тем, что много миллионов лет ранее при поглощении клетками архибактерий, основанном на принципах симбиоза для "пришлых" в цитозоль митохондрий, пируватдегидрогеназный комплекс [16] являлся частью иной клетки — клетки хозяина. Пока митохондрии имеют возможность окислять кетоновые тела или НЭЖК сами и формировать ацетил-КоА, они не начнут окислять ацетил-КоА, образованный в цитозоле из глюкозы [17].

Инсулин блокирует высвобождение НЭЖК из инсулинозависимых подкожных адипоцитов в плазму крови. В ГТТ в большей мере уменьшено содержание в плазме крови олеиновой МЖК и линолевой ННЖК; более медленно клетки поглощают пальмитиновую НЖК [18]. У пациентов выявлена положительная корреляционная связь содержания инсулина в плазме крови и числа ДС с коэффициентами корреляции  $r = 0,816$  и  $r = 0,643$  для пациентов без ИР и с ИР соответственно (рис. 4). Это может означать, что, несмотря на высокий уровень инсулина в плазме крови, клетки медленно окисляют пальмитиновую, стеариновую, пальмитолоновую нефизиологическую МЖК и элаидиновую МЖК — трансформу олеиновой МЖК [19].

Для понимания происходящего важно, есть ли корреляционная связь между секрецией инсулина и исходным содержанием в плазме крови пальмитиновой НЖК [20]. На рис. 5 приведена зависимость концентрации инсулина через 2 ч ГТТ от содержания натошак пальмитиновой ЖК (С16:0) в обеих группах пациентов.

Наиболее часто причиной гиперсекреции инсулина в популяции является не структурно обусловленный сахарный диабет 2-го, тем более 1-го типа. Основной причиной гипергликемии при сердечно-сосудистых заболеваниях является формирование ИР [21]. Наиболее частая причина — на-

рушение питания, биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии. Рассматривая в ГТТ триаду "инсулин, глюкоза и ЖК", авторы десятилетиями отмечают параллельное действие гормона, активацию им поглощения клетками субстратов — глюкозы и ЖК [22]. С позиций филогенетической теории общей патологии мы предлагаем взаимосвязь инсулина и субстратов рассмотреть по-иному — не как параллельное, а как последовательное действие инсулина: инсулин уменьшает содержание ЖК, а ЖК понижают гликемию. Любое по этиологии увеличение содержания НЭЖК в плазме крови инициирует гипергликемию, гиперинсулинемию, накопление ЖК в ТГ (липоидоз) в тех клетках, в которых физиологически ТГ не депонируют, и гипертриглицеридемию.

На рис. 6 представлена динамика в ГТТ средних показателей содержания основных анализов плазмы крови (глюкозы, инсулина, олеиновой МЖК + линолевой ННЖК, числа ДС) отдельно в группах пациентов в логарифмической шкале.

С позиций филогенетической теории общей патологии действие более позднего инсулина на раннюю регуляцию метаболизма глюкозы осуществлено опосредованно, путем регуляции ЖК. Инсулин, блокируя высвобождение из клеток НЭЖК, "вынуждает" клетки поглощать и окислять в митохондриях глюкозу. Сходство динамики показателей гипергликемии и инсулина, казалось бы, дает право рассматривать действие гормона как инсулин  $\rightarrow$  рецептор  $\rightarrow$  ГЛЮТ4  $\rightarrow$  активация поглощения глюкозы  $\rightarrow$  нормогликемия [23]. Мы полагаем, что действие позднего в филогенезе инсулина на метаболизм глюкозы проходит по-иному, а именно: экзогенная гипергликемия  $\rightarrow$  активация функции  $\beta$ -клеток и гиперинсулинемия  $\rightarrow$  блокада липолиза в адипоцитах  $\rightarrow$  снижение концентрации НЭЖК и поглощения их клетками  $\rightarrow$  "вынужденное" поглощение глюкозы  $\rightarrow$  нормогликемия [24]. Невозможность поглощать НЭЖК из межклеточной среды "вынуждает" клетки усиливать поглощение глюкозы. Эквивалентная замена поглощения НЭЖК на глюкозу энергетически неадекватна, инсулин увеличивает "выставление" на мембрану инсулинозависимых ГЛЮТ4 [25] и активирует поглощение клетками глюкозы [26], однако инсулин ингибирует липолиз ТГ и высвобождение НЭЖК через рецепторы только в инсулинозависимых подкожных адипоцитах. Гормон не может ингибировать липолиз и секрецию НЭЖК в висцеральных жировых клетках. Когда жировые клетки сальника вне соматической патологии формируют эндоплазматический стресс, они компенсаторно начинают избавляться от избытка ЖК, депонированных в липидных каплях цитозоля, выводя их в межклеточную среду в форме ННЖК. Инсулин не может ингибировать липолиз в висцеральных жировых клетках. Будучи филогенетически более ранними, они не имеют инсулиновых рецепторов, однако все клетки в соответствии с уровнем НЭЖК в плазме крови останавливают поглощение глюкозы; восстановлено оно будет только при уменьшении содержания НЭЖК. Такие нефизиологические процессы, как нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, действие NO, ухудшение микроциркуляции и нарушение биологической функции гомеостаза, гибель клеток по типу апоптоза и развитие биологической реакции воспаления на уровне паракринных сообществ, инициируют усиление секреции НЭЖК жировыми клетками, поскольку его не может ингибировать инсулин [27].

Таблица 4

Средняя концентрация ДС в плазме крови пациентов в динамике ГТТ при отсутствии (1-я группа,  $n = 7$ ) и при наличии ИР (2-я группа,  $n = 13$ ) ( $M \pm \sigma$ )

[C=C], ммоль/л	Группа	Натошак	Через 2 ч	Через 4 ч	Степень изменения	t-тест
[C=C], ммоль по озону	1-я	13,55 $\pm$ 2,75	12,54 $\pm$ 2,92	12,79 $\pm$ 3,55	0,925	0,067
	2-я	13,96 $\pm$ 2,83	13,02 $\pm$ 2,55	13,27 $\pm$ 2,67	0,933	0,068
[C=C], ммоль по сумме индивидуальных ЖК	1-я	16,17 $\pm$ 2,92	13,01 $\pm$ 3,43	14,21 $\pm$ 3,46	0,80	0,0044
	2-я	16,68 $\pm$ 2,38	13,75 $\pm$ 2,65	14,15 $\pm$ 2,87	0,82	0,0001

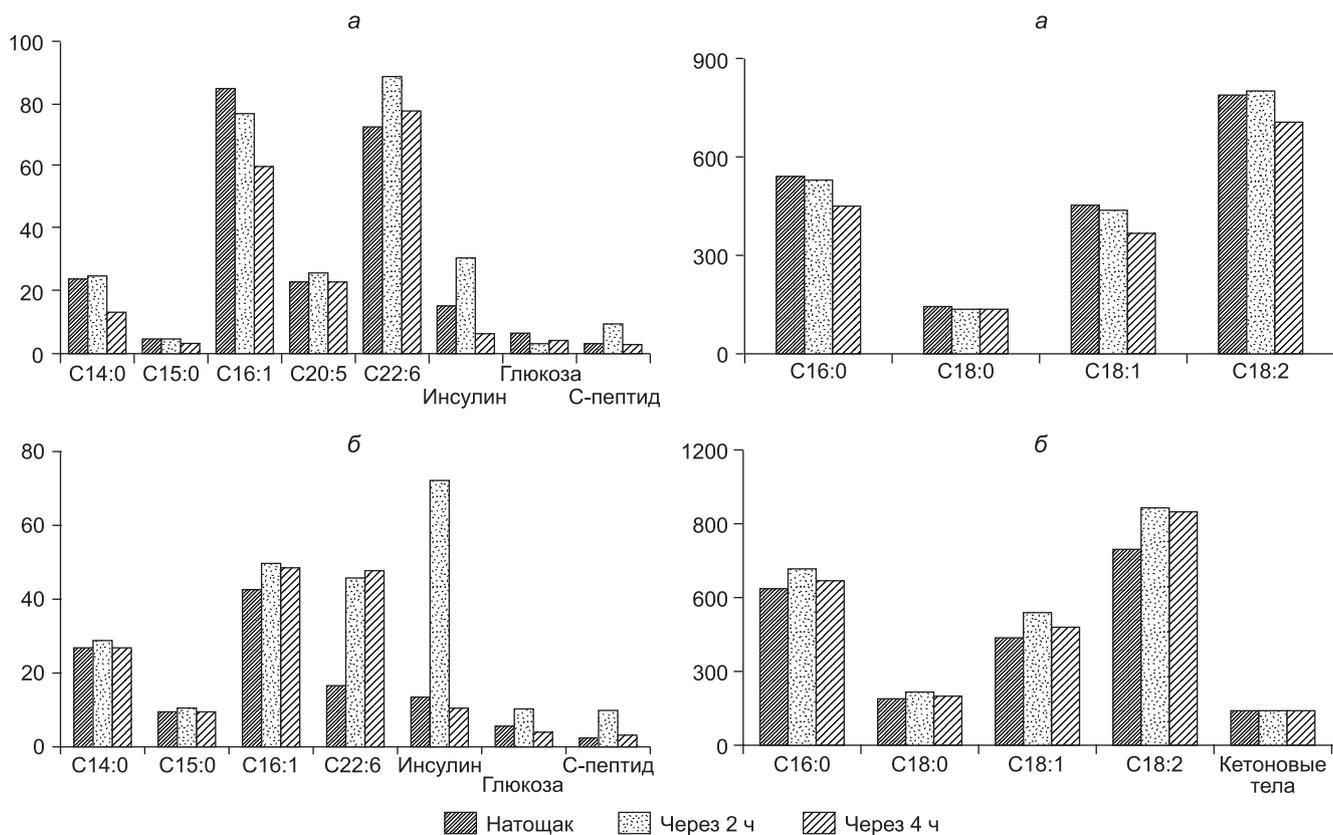


Рис. 3. Содержание аналитов и индивидуальных ЖК в плазме крови у пациентов без ИР (а) и с ИР (б).

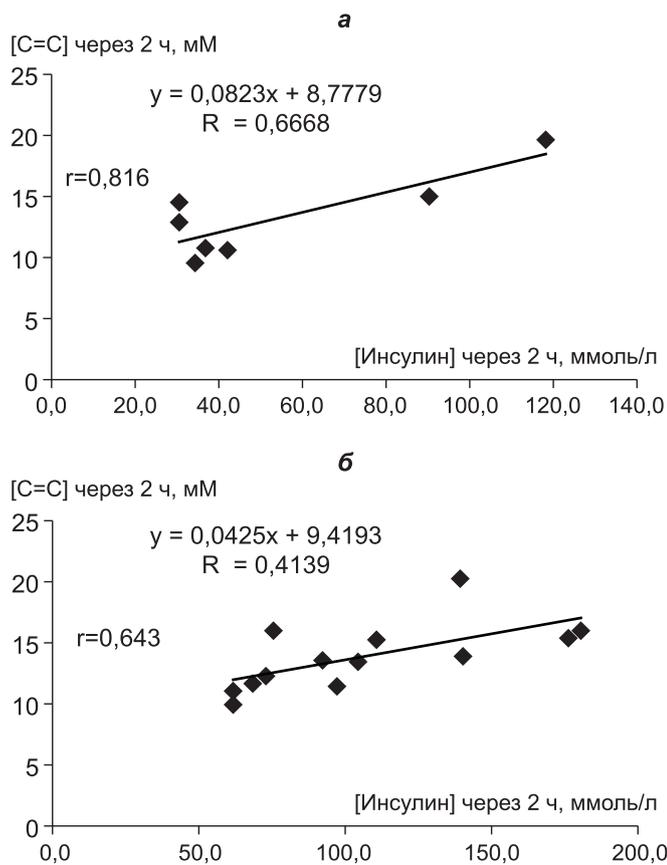


Рис. 4. Корреляционная связь между содержанием инсулина и ДС в плазме крови в ГГТ у пациентов без ИР (а) и с ИР (б).

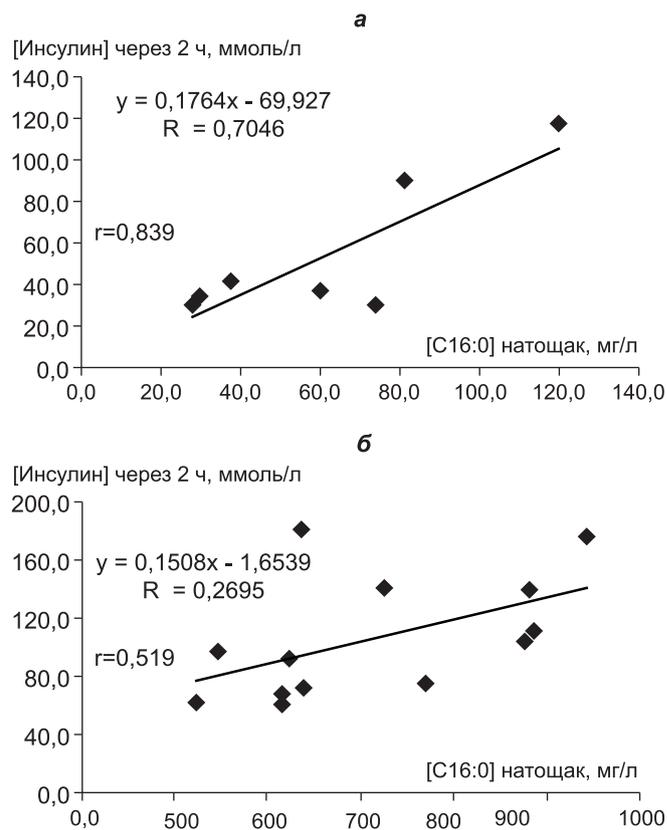


Рис. 5. Зависимость секреции инсулина от исходного содержания в плазме пальмитиновой НЖК у пациентов без ИР (а) и с ИР (б).

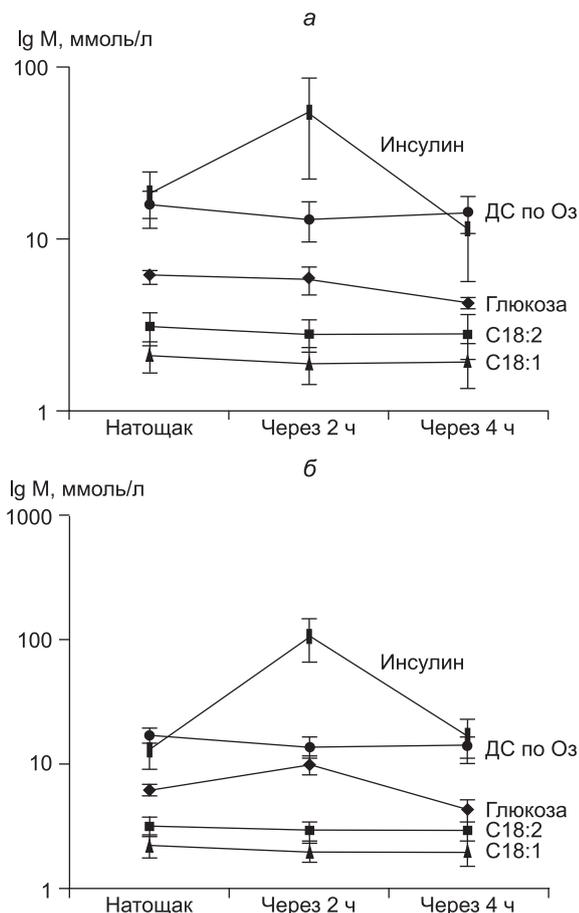


Рис. 6. Динамика среднего содержания анализов в плазме крови в ГТТ у пациентов без ИР (а) и с ИР (б).

Во всех ситуациях, когда инсулин не может понизить в межклеточной среде концентрацию НЭЖК, формируются гипергликемия, гиперинсулинемия и ИР [28]. Наиболее часто исходным нарушением метаболизма являются перегрузка висцеральных жировых клеток нефизиологическим количеством ЖК, в том числе и олеиновой МЖК [29], формирование эндоплазматического "стресса" и постоянно высокий уровень в плазме крови НЭЖК. Это и составляет основное условие становления ИР, основы которого заложены еще на ранних ступенях филогенеза.

ИР — высокая концентрация НЭЖК в плазме крови, гиперинсулинемия, гиперальбуминурия и повышенная концентрация С-реактивного белка-мономера. Это наиболее частое нарушение биологической функции трофологии, реакции экзотрофии, избыточной индукции физиологической пищи, феномен переедания. Мы необоснованно именуем ИР сахарным диабетом 2-го типа; это лишь функциональное нарушение, и его можно купировать рациональным применением диеты и осознанным желанием быть здоровым. Сахарный диабет 1-го типа развивается после того, как многие годы при ИР приходилось усиливать секрецию инсулина вплоть до истощения и гибели β-клеток островков [30]. При этом гиперинсулинемию натощак сменяет гипоинсулинемия и развивается сахарный диабет не 2-го, а 1-го типа. Рационально используя биологическую функцию интеллекта, возможно устранить экзогенные факторы ИР, начальные нарушения биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии; нормализовать метаболизм ЖК; сделать определение НЭЖК рутинным тестом для кардиолога, как и определение микроальбуминурии и содержания С-реактивного белка-мономера; не доводить нефизиологическую ИР до нарушения биологической функции эндэкологии, активации биологических реакций экскреции и воспаления [31]. Генетически

обусловленный сахарный диабет 2-го типа требует иного, заместительного лечения, как и сахарный диабет 1-го типа.

**Выводы.** 1. В контрольной точке ГТТ (2 ч) содержание НЭЖК в плазме крови уменьшается в 3 раза. В липидном пуле плазмы крови больше выражено уменьшение содержания олеиновой МЖК и линоленовой ННЖК.

2. У пациентов без ИР секреция инсулина возрастает в 3 раза, в то время как у пациентов с ИР она увеличена в 8 раз. Уменьшение содержания индивидуальных ЖК происходит в большей степени у пациентов без ИР.

3. Действие инсулина в ГТТ достоверно отражает уменьшение числа ДС в плазме крови, которое характеризует степень ненасыщенности ЖК в липидах плазмы крови. Чем больше инсулина в контрольной точке ГТТ, тем больше число ДС в липидном пуле плазмы крови.

4. Гиперсекреция инсулина в контрольной точке ГТТ прямо пропорциональна содержанию пальмитиновой НЖК в липидах плазмы крови натощак.

5. Инсулин блокирует липолиз в инсулинозависимых подкожных адипоцитах, уменьшает содержание НЭЖК в плазме крови. Лишая все клетки возможности поглощать НЭЖК, инсулин "вынуждает" их поглощать глюкозу, увеличивая на мембране число ГЛЮТ4.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Титов В.Н., Лисицын Д.М. Содержание спиртов холестерина и глицерина в плазме крови зависит от числа двойных связей жирных кислот в пуле липидов липопротеинов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006; 142 (11): 521—4.
2. Волкова Т.Ю., Творогова М.Г., Титов В.Н. и др. Содержание двойных связей и липидов сыворотки крови у здоровых людей и пациентов с гиперлипидемией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2003; 11: 10—2.
3. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз. М.: ИНФРА-М; 2014.
4. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. *Лечение сахарного диабета и его осложнений: руководство для врачей*. М.: "Медицина"; 2005.
5. Nakamura H., Faludi G., Spitzer J.J. Changes of individual free fatty acids during glucose tolerance test. *Diabetes*. 1967; 16: 175—80.
6. Мазунин И.О., Володько Н.В., Стариковская Е.Б., Сукерник Р.И. Митохондриальный геном и митохондриальные заболевания человека. *Молекулярная биология*. 2010; 44 (5): 755—72.
7. Ариповский А.В., Колесник П.О., Вежел М.И., Титов В.Н. Метод подготовки проб для газохроматографического определения жирных кислот без предварительной экстракции липидов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 1: 3—6.
8. Разумовский С.Д., Заиков Г.Е. *Озон и его реакции с органическими соединениями*. М.: Наука; 1974.
9. Гагарина А.Б., Евтеева Н.М. Кинетические закономерности расщепления ненасыщенных связей в процессе окисления бета-каротина. *Химическая физика*. 2003; 22 (7): 41—9.
10. Дерффель К. *Статистика в аналитической химии*. М.: Мир; 1994.
11. Kusunoki M., Tsutsumi K., Nakayama M. et al. Relationship between serum concentrations of saturated fatty acids and unsaturated fatty acids and the homeostasis model insulin resistance index in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Med. Invest.* 2007; 54: 243—47.
12. Roden M. How free fatty acids inhibit glucose utilization in human skeletal muscle. *News. Physiol. Sci.* 2004; 19: 92—6.
13. Krug S., Kastenmuller G., Stuckler F. et al. The dynamic range of the human metabolome revealed by challenges. *FASEB J.* 2012; 26 (6): 2607—19.
14. Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Тищенко М.А., Титов В.Н. Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2004; 138 (11): 517—9.
15. Титов В.Н. Теория гуморальной патологии К. Рокитанского, целлюлярная патология Р. Вирхова и новая филогенетическая теория становления болезни. Этиология и патогенез "метаболических пандемий". *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013; 2: 3—12.

16. Sugden M.C., Holness M.J. The pyruvate carboxylase-pyruvate dehydrogenase axis in islet pyruvate metabolism: Going round in circles? *Islets*. 2011; 3 (6): 302—19.
17. Wysocka-Kapcińska M., Kucharczyk R. Structure, biogenesis and mechanism of function of the mitochondrial ATP synthase complex. *Postepy. Biochem.* 2012; 58 (3): 344—52.
18. Green C.D., Ozguden-Akkoc C.G., Wang Y. et al. Role of fatty acid elongases in determination of de novo synthesized monounsaturated fatty acid species. *J. Lipid. Res.* 2010; 51: 1871—7.
19. Титов В.Н., Коновалова Г.Г., Лисицын Д.М. и др. Кинетика окисления жирных кислот в липидах липопротеинов низкой плотности на основании регистрации расхода окислителя и прироста продукта реакции. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2005; 140 (7): 45—7.
20. Kuda O., Stankova B., Tvrzicka E. et al. Prominent role of liver in elevated plasma palmitoleate levels in response to rosiglitazone in mice fed high-fat diet. *J. Physiol. Pharmacol.* 2009; 60 (4): 135—40.
21. Chow C.C., Perival V., Csako G. et al. Higher acute insulin response to glucose may determine greater free fatty acid clearance in African-American women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (8): 2456—63.
22. Ralston J.C., Zulyniak M.A., Nielsen D.E. et al. Ethnic- and sex-specific associations between plasma fatty acids and markers of insulin resistance in healthy young adults. *Nutr. Metab. (Lond)*. 2013; 10 (1): 42—52.
23. Bush N.C., Basu R., Rizza R.A. et al. Insulin-mediated FFA suppression is associated with triglyceridemia and insulin sensitivity independent of adiposity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (11): 4130—8.
24. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. *Сахарный диабет*. М.: ИНФРА-М; 2014.
25. Steinbusch L.K.M., Schwenk R.W., Ouwens D.M. et al. Subcellular trafficking of the substrate transporters GLUT4 and CD36 in cardiomyocytes. *Cell. Mol. Life Sci.* 2011; 68: 2525—38.
26. Ishiki M., Klip A. Minireview: recent developments in the regulation of glucose transporter-4 traffic: new signals, locations, and partners. *Endocrinology*. 2005; 146: 5071—8.
27. Zhao X., Peter A., Fritsche J. et al. Changes of the plasma metabolome during an oral glucose tolerance test: is there more than glucose to look at? *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009; 296 (2): E384—93.
28. Breda E., Cavaghan M.K., Toffolo G. et al. Oral glucose tolerance test minimal model indexes of beta-cell function and insulin sensitivity. *Diabetes*. 2001; 50: 150—8.
29. Paniagua J.A., Sacristana A.G., Sanchez E. et al. A MUFA-rich diet improves postprandial glucose, lipid and GLP-1 responses in insulin-resistant subjects. *J. Am. Coll. Nutr.* 2007; 26 (5): 434—44.
30. Nakamura M.T., Yudell B.E., Lor J.J. Regulation of energy metabolism by long-chain fatty acids. *Prog. Lipid. Res.* 2013; 53: 124—44.
31. Karpe F., Dickmann J.R., Frayn K.N. Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation. *Diabetes*. 2011; 60: 2441—9.
8. Razumovskiy S.D., Zaikov G.E. *Ozone and its reaction with organic compounds*. Moscow: Nauka; 1974. (in Russian)
9. Gagarina A.B., Evteeva N.M. Kinetic regularities spending unsaturated bonds in the oxidation of beta-carotene. *Chimicheskaya fizika*. 2003; 22 (7): 41—9. (in Russian)
10. Derffel K. *Statistics in Analytical Chemistry*. 1994. Moscow: Mir; 1994. (in Russian)
11. Kusunoki M., Tsutsumi K., Nakayama M. et al. Relationship between serum concentrations of saturated fatty acids and unsaturated fatty acids and the homeostasis model insulin resistance index in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Med. Invest.* 2007; 54: 243—47.
12. Roden M. How free fatty acids inhibit glucose utilization in human skeletal muscle. *News. Physiol. Sci.* 2004; 19: 92—6.
13. Krug S., Kastenmuller G., Stuckler F. et al. The dynamic range of the human metabolome revealed by challenges. *FASEB J.* 2012; 26 (6): 2607—19.
14. Lisitsyn D.M., Razumovskiy S.D., Tishenin M.A., Titov V.N. Kinetic parameters of individual ozone oxidation of fatty acids. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2004; 138 (11): 517—9. (in Russian)
15. Titov V.N. Theory humoral pathology K Rokitansky, cellular pathology R Virchow and new phylogenetic theory disease development. Ethiology and pathogenesis of metabolic pandemics. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2013; 2: 3—12. (in Russian)
16. Sugden M.C., Holness M.J. The pyruvate carboxylase-pyruvate dehydrogenase axis in islet pyruvate metabolism: Going round in circles? *Islets*. 2011; 3 (6): 302—19.
17. Wysocka-Kapcińska M., Kucharczyk R. Structure, biogenesis and mechanism of function of the mitochondrial ATP synthase complex. *Postepy. Biochem.* 2012; 58 (3): 344—52.
18. Green C.D., Ozguden-Akkoc C.G., Wang Y. et al. Role of fatty acid elongases in determination of de novo synthesized monounsaturated fatty acid species. *J. Lipid. Res.* 2010; 51: 1871—7.
19. Titov V.N., Konvalova G.G., Lisitsyn D.M. et al. The kinetics of the oxidation of fatty acids in the lipids of low density lipoprotein based on the reception rate of oxidant and the reaction product growth. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2005; 140 (7): 45—7. (in Russian)
20. Kuda O., Stankova B., Tvrzicka E. et al. Prominent role of liver in elevated plasma palmitoleate levels in response to rosiglitazone in mice fed high-fat diet. *J. Physiol. Pharmacol.* 2009; 60 (4): 135—40.
21. Chow C.C., Perival V., Csako G. et al. Higher acute insulin response to glucose may determine greater free fatty acid clearance in African-American women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (8): 2456—63.
22. Ralston J.C., Zulyniak M.A., Nielsen D.E. et al. Ethnic- and sex-specific associations between plasma fatty acids and markers of insulin resistance in healthy young adults. *Nutr. Metab. (Lond)*. 2013; 10 (1): 42—52.
23. Bush N.C., Basu R., Rizza R.A. et al. Insulin-mediated FFA suppression is associated with triglyceridemia and insulin sensitivity independent of adiposity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (11): 4130—8.
24. Titov V.N. Phylogenetic theory of general pathology. Pathogenesis of metabolic pandemics. *Diabetes*. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
25. Steinbusch L.K.M., Schwenk R.W., Ouwens D.M. et al. Subcellular trafficking of the substrate transporters GLUT4 and CD36 in cardiomyocytes. *Cell. Mol. Life Sci.* 2011; 68: 2525—38.
26. Ishiki M., Klip A. Minireview: recent developments in the regulation of glucose transporter-4 traffic: new signals, locations, and partners. *Endocrinology*. 2005; 146: 5071—8.
27. Zhao X., Peter A., Fritsche J. et al. Changes of the plasma metabolome during an oral glucose tolerance test: is there more than glucose to look at? *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009; 296 (2): E384—93.
28. Breda E., Cavaghan M.K., Toffolo G. et al. Oral glucose tolerance test minimal model indexes of beta-cell function and insulin sensitivity. *Diabetes*. 2001; 50: 150—8.
29. Paniagua J.A., Sacristana A.G., Sanchez E. et al. A MUFA-rich diet improves postprandial glucose, lipid and GLP-1 responses in insulin-resistant subjects. *J. Am. Coll. Nutr.* 2007; 26 (5): 434—44.
30. Nakamura M.T., Yudell B.E., Lor J.J. Regulation of energy metabolism by long-chain fatty acids. *Prog. Lipid. Res.* 2013; 53: 124—44.
31. Karpe F., Dickmann J.R., Frayn K.N. Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation. *Diabetes*. 2011; 60: 2441—9.

## REFERENCES

1. Titov V.N., Lisitsyn D.M. The content of alcohols and glycerol cholesterol in blood plasma is dependent on the number of double bonds in the fatty acid pool lipoprotein lipids. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2006; 142 (11): 521—24. (in Russian)
2. Volkova T.Yu., Tvorogova M.G., Titov V.N. et al. The content of double bonds and serum lipids in healthy humans and patients with hyperlipidemia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2003; 11: 10—2. (in Russian)
3. Titov V.N. Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of the diseases of civilization. *Atherosclerosis*. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
4. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. *Treatment of diabetes and its complications (guidelines for physicians)*. Moscow: Meditsina; 2005. (in Russian)
5. Nakamura H., Faludi G., Spitzer J.J. Changes of individual free fatty acids during glucose tolerance test. *Diabetes*. 1967; 16: 175—80.
6. Mazunin I.O., Volod'ko N.V., Ctarokovskaya E.B., Sukernik R.I. Mitochondrial and mitochondrial genome of human disease. *Molekulyarnaya biologiya*. 2010; 44 (5): 755—72. (in Russian)
7. Aripovskiy A.V., Kolesnik P.O., Vezhdel M.I., Titov V.N. The method of sample preparation for gas chromatographic determination of fatty acids without prior lipid extraction. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; 1: 3—6. (in Russian)

Поступила 14.04.14

Received 14.04.14